

PASIREOTIDI

SIGNIFOR 0,3 MG, 0,6 MG JA 0,9 MG

INJEKTIONESTE, LIUOS

NOVARTIS EUROPHARM LIMITED

Signifor on injektiona ihon alle annettava somatostatiinianalogi, jota käytetään Cushingin taudin hoitoon. Pasireotidi sitoutuu ACTH-hormonia erittävien adenoomien somatostatiinireseptoreihin, jolloin ACTH:n erityks estyy ja lisämunaisten kortisolineritys vähenee.

Cushingin tauti on hyvin harvinainen sairaus, jonka aiheuttaa aivolisäkkeen ACTH-hormonia erittävä adenooma. Suomessa uusia tapauksia todetaan vuosittain noin 20.

Aivolisäkkeen kontrolloimaton lisääntynyt ACTH-hormonin erityks johtaa lisämunaisten kuorikerroksen liika- kasvuun ja siten liialliseen kortisolin eritykseen. Samalla kortisolin erityksen normaali vuorokausivaihtelu häviää.

Hyperkortisolismi aiheuttaa Cushingin oireyhtymän, jonka oireita ja löydöksiä on kuvattu **taulukossa 1**. Lapsilla tavallinen oire on kasvun hidastuminen. Oireyhtymä lisää merkittävästi sydän- ja verisuonisairauksien sekä kuoleman riskiä.

Sairauden ensisijainen hoito on aivolisäkkeen adenooman kirurginen poisto transfenoidaalista tekniikkaa käyt-

täen. Toimenpiteen jälkeen tauti uusiutuu noin 30 %:lla potilaista. Tällöin hoitovaihtoehtoina ovat uusi aivolisäkeleikkaus, aivolisäkkeen sädehoito ja molempien lisämunaisten kirurginen poisto. Kaikkiin näihin vaihtoehtoihin sisältyy suurehko taudin uusiutumis- ja komplikaatio- riski (aivolisäkkeen vajaatoiminta ja elinikäinen lisämunaishormonien korvaushoito).

Cushingin taudin lääkehoito on ollut yleensä oireita lievittävää ja lyhytaikaista. Käytetyt lääkehoidot ovat tähdänneet joko suoraan lisämunaishormonien synteesin estoon (ketokonatsoli, metyraponi ja mitotaani), ACTH-erityksen estoon sitotumalla adenoomien dopamiinireseptoreihin (kabergoliini) tai glukokortikoidireseptorin aktivaation estoon (mifepristoni).

Tutkimustietoa näiden lääkkeiden tehosta ja turvallisuudesta Cushingin taudin hoidossa on ollut vähän. Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen FDA myönsi mifepristonille myyntiluvan alkuvuodesta 2012 käytettäväksi potilaille, joilla on Cushingin syndroomaan liittyvä tyyppi 2 diabetes tai hyperinsulinemia ja jotka eivät ole leikkaushoidon piirissä.

Signifor on ihonalaisena injektiona annettava somatostatiinianalogi, jonka vaikuttava aine, pasireotidi, on kemialliselta rakenteeltaan heksapeptidi. Lääkkeelle on myönnetty harvinaislääkestatus Euroopan unionin alueella lokakuussa 2009 Cushingin taudin hoitoon.

Signiforin suositeltava aloitusannos on 0,6 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon teho arvioidaan 2 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Jos vuorokausivirtsan vapaan kortisolin määrä ei vähene merkittävästi, pitää hoidon lopettamista harkita. Jos aloitusannos on

Taulukko 1. Cushingin oireyhtymän tavallisimmat oireet ja löydökset.

Kasvojen pyöristyminen ja punoitus (kuukasvot), niskakyyhmy
Keskivartalolihavuus
Proksimaalinen lihasheikkous
Kohonnut verenpaine
Insuliiniresistenssi ja diabetes
Liiallinen karvankasvu, kuukautishäiriöt
Ihon oheneminen, striat (arpijuovat), mustelmaherkkyys ja akne
Väsymys, masennus, älyllisten toimintojen heikkeneminen
Osteoporoosi
Libidon heikkeneminen

hyvin siedetty ja saadaan osittainen hoitovaste, voidaan harkita annosta 0,9 mg kahdesti vuorokaudessa.

Jos epäillään lääkkeen käyttöön liittyvän haittavaikutuksia, voidaan hoitoannosta pienentää annokseen 0,3 mg kahdesti päivässä asti. Tätä pienintä annosta tulee käyttää aloitusannoksena potilaille, joilla on kohdalainen maksan vajaatoiminta. Lääkettä ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Farmakologia

Aivolisäkkeen adenoomat sisältävät neljää eri somatostatiinireseptorialatyyppeä (sst1, sst2, sst4 ja sst5). Pasireotidi sitoutuu muita somatostatiinianalogeja (oktreotidi, lanreotidi) merkittävästi voimakkaammin sst5:een, jota esiintyy näistä reseptorialatyypeistä adenoomissa kaikkein eniten. Pasireotidin sitoutuminen hsst-reseptoriin aktivoi reseptorin, jolloin ACTH:n erityks estyy. Tästä seuraa lisämunaisten kortisolinerityksen väheneminen.

Pasireotidi imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,25–0,5 tunnin kuluessa. Lääkeaineesta 88 % sitoutuu plasman proteiineihin. Lääke erittyy pääosin (86 %) muuttumattomana sappeen ja ulosteeseen. Hyvin pieni osa lääkkeestä erittyy munuaisten kautta.

In vitro -tutkimusten perusteella pasireotidi vaikuttaa olevan kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin substraatti. Tämä tulee ottaa huomioon yhteiskäytössä voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien kanssa (ketokonatsoli, siklosporiini, verapamiili ja klaritromysiini).

Teho

Signiforin tehoa ja turvallisuutta selvitettiin 12 kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, jossa 162 Cushingin tautia sairastavaa (virtsan vapaan kortisolin vuorokausieritys vähintään 1,5-kertainen viitevälin ylärajaan verrattuna) 18–71-vuotiaasta potilasta satunnaistettiin saamaan pasireotidia joko 0,6 mg tai 0,9 mg kahdesti vuorokaudessa ihon alle.

Jos potilaan vuorokausivirtsan vapaan kortisolin erityks oli 3 kuukauden kuluttua korkeintaan kaksinkertainen viitevälin ylärajaan verrattuna eikä se ollut suurentunut lähtötilanteesta, jatkettiin hoitoa samalla annoksella 6 kuukauteen asti. Jos nämä ehdot eivät täyttyneet, sokkoutus purettiin ja vuorokauden kumpaakin annosta nostettiin 0,3 mg:lla. Ensimmäisten kuuden tutkimuskuukauden jälkeen potilaat jatkoivat 6 kuukauden avoimella hoitajaksolla.

Tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kummassakin hoitoryhmässä oli niiden potilaiden osuus, joiden vuorokausivirtsan vapaan kortisolin erityks normalisoitui 6 kuukauden hoidon jälkeen. Ennalta määritettiin, että hoitovaste oli merkittävä, jos hoito-

vasteen saavuttaneiden osuuden 95 %:n luottamusvälin alaraja oli vähintään 15 %.

Yleinen havainto hoitovasteesta oli se, että 2 kuukauden hoitovaste korreloi erittäin hyvin hoitovasteeseen 6 ja 12 kuukauden kohdalla. Ensisijaisen päätetapahtuman saavutti 15 % 0,6 mg x 2 -hoitoryhmän potilaista ja 26 % 0,9 mg x 2 -hoitoryhmän potilaista. Tämän lisäksi 18 % 0,6 mg x 2 -hoitoryhmän potilaista ja 13 % 0,9 mg x 2 -hoitoryhmän potilaista vastasi osittain hoitoon (vuorokausivirtsan vapaan kortisolin erityks vähintään 50 % lähtötilannetta pienempi).

Ryhmien välistä eroa ensisijaisen päätetapahtuman suhteen selitti osaltaan se, että lähtötilanteessa keskimääräinen vuorokausivirtsan vapaan kortisolin erityks oli merkittävästi suurempi 0,6 mg x 2 -hoitoryhmässä. Osuudet olivat olennaisesti samat 12 kuukauden kohdalla. Hoito alensi myös merkittävästi potilaiden ACTH-pitoisuutta, verenpainetta ja painoa sekä paransi veren lipidiprofiilia.

Turvallisuus

60 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen 12 kuukauden hoitajakson päättymistä. Tavallisimmat syyt hoidon keskeytymiseen olivat riittämätön hoitovaste (25 %) ja haittatapahtumat (17 %).

Yleisimmät (yli 10 %:lla potilaista) haittavaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi, vatsakipu, sappikivet, injektiokohdan reaktiot, hyperglykemia, diabetes, väsymys ja HbA1c-pitoisuuden nousu.

Potilaiden veren paastoglukoosipitoisuus nousi keskimäärin 1,55 mmol/l tutkimuksen aikana. Diabeteslääkitys jouduttiin aloittamaan 46 %:lle potilaista. Tämän arvellaan johtuvan lääkkeen insuliinin ja inkretiinin eritystä vähentävästä vaikutuksesta.

Pohdinta

Pasireotidi on lupaava hoitovaihtoehto Cushingin tautia sairastaville aikuispotilaille, joille kirurginen hoito ei ole mahdollista tai se on epäonnistunut. Valmisteen markkinoille tulon jälkeinen seuranta antaa lisätietoja valmisteen turvallisuudesta pitkäaikaiskäytössä, erityisesti vaikutuksista sokeriaineenvaihduntaan. Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta olisi jatkossa hyvä tutkia myös yhteiskäytössä FDA:n hyväksymän mifepristonin kanssa. ■

Signifor-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 24.4.2012. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä Product information.